



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## Subtypisierung des Mammakarzinoms

Varga, Zsuzsanna

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-131895>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Varga, Zsuzsanna (2016). Subtypisierung des Mammakarzinoms. Gyn-Aktiv, 2016(05):20-21.

- ▶ Therapieentscheidungen bei Mammakarzinom werden u. a. **basierend auf den intrinsischen Subtypen** (Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und triplenegativ – auf Grund der Expression der prädiktiven Marker ER, PgR, HER2, Ki67) getroffen.
- ▶ **Weitere Subtypisierung** des Mammakarzinoms (apokrin, „basal-like“ etc.) kann basierend auf den Expressionsmustern von immunhistochemischen, morphologischen und makroskopischen weiteren Parametern vorgenommen werden.

## Zukünftige Entwicklungen der personalisierten Therapie

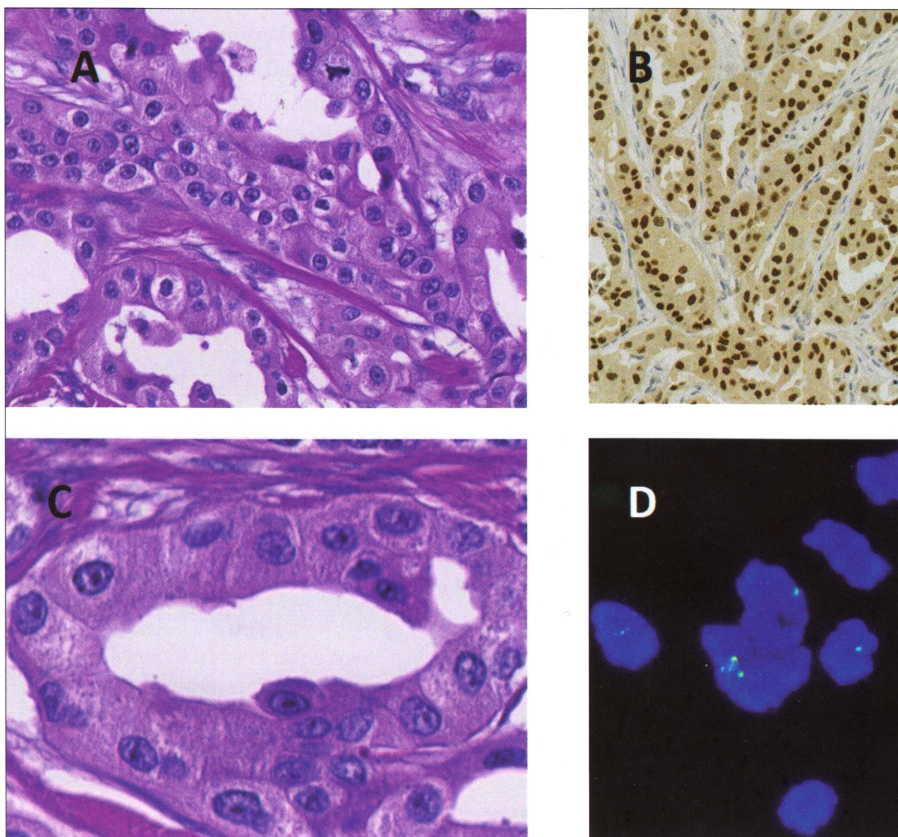
# Subtypisierung des Mammakarzinoms

**D**ie histopathologische Berichterstattung beim Mammakarzinom umfasst einerseits traditionelle Diagnose- und Prognoseelemente, wie Tumorstadium, histologisches Grading, Tumortyp und Gefäßsituation. Andererseits werden die sog. prädiktiven Faktoren bei jedem neu diagnostizierten Mammakarzinom bestimmt, welche in den histologischen Berichten obligat

festgehalten werden. Die sogenannten intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms werden auf Grund der Expression der prädiktiven Markern wie Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PgR), HER2-Status und Proliferationsfraktion-Index (Ki67) als Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und triplenegativ (TN) eingestuft. Therapieentscheidungen werden u. a. basierend auf den



**Prof. Dr. med. Zsuzsanna Varga**  
Institut für Klinische Pathologie,  
Universitätsspital  
Zürich, Schweiz



**Abb. 1:** **A)** Apokrines Mammakarzinom; **B)** Androgen-Rezeptor-(AR)-positiv (immunhistochemisch); **C)** apokrines Mammakarzinom; **D)** Androgen-Rezeptor-(AR)-negativ (mit FISH)

intrinsischen Subtypen unter Berücksichtigung der traditionellen Prognoseparameter getroffen. Weitere Subtypisierung des Mammakarzinoms, welche über die oben erwähnten Kategorien hinausgeht, kann sich basierend auf den Expressionsmustern von immunhistochemischen, morphologischen und makroskopischen weiteren Parametern ergeben. Es geht dabei um Mamakarzinome, welche Androgenrezeptoren, basale Zytokeratine exprimieren oder sich in die Gruppe der triplenegativen Mammakarzinome mit diversen histologischen Subtypen zuordnen lassen.<sup>1,2</sup>

## Subtypisierung des apokrinen Mammakarzinoms

Das apokrine Mammakarzinom wird histologisch als invasives Karzinom mit apokrinen Merkmalen gemäss WHO kategorisiert.<sup>1</sup> Diese Tumoren besitzen histologisch ein eosinophiles Zytoplasma und prominente leuchtende Nukleolen mit oder ohne Drüsenbildung (**Abb. 1, A, C**).<sup>1</sup> Apokrin differenzierte Mammakarzinome exprimieren häufig immunhistochemisch nachweisbare An-



drogenrezeptoren (AR) (**Abb. 1, B**) und können in einer niedrigen Prozentzahl der Fälle auch eine AR-Genamplifikation auf der Genebene aufweisen.<sup>1,2</sup> Der Frage, ob das apokrine Karzinom eine separate Tumorkategorie oder eher ein morphologisches Epiphänomen darstellt, wurde in diversen Studien nachgegangen. Apokrine Differenzierung kommt in einer Reihe von histologischen Subtypen des Mammakarzinoms vor und wird einerseits häufig in den nicht-spezifischen Subtypen (NST, vorher duktales Subtyp) andererseits auch in den invasiv lobulären, tubulären und mikropapillären Karzinomen beobachtet.<sup>1,2</sup> Was den intrinsischen Subtyp des apokrin differenzierten Karzinoms betrifft, fallen diese Tumoren meist in die HER2-positive, ER/PR-negative Subgruppe, jedoch können sie in allen weiteren intrinsischen Subtypen unabhängig von ER/PR/HER2-Expression vorkommen.<sup>1,2</sup> Die Expression von AR mit/ohne Genamplifikation wird nicht nur in apokrinen morphologischen Subtypen beobachtet, sondern auch in duktales (NST) oder in wenig differenzierten Mammakarzinomen ohne Nachweis einer apokrinen Differenzierung.<sup>3,4</sup> Die apokrine molekulare Signatur wurde definiert als eine der Gruppe der TN-Mammakarzinome, welche eine apokrine Morphologie zeigen, AR exprimieren und Mutationen auf dem PIK3CA-Gen aufweisen können.<sup>5,6</sup> Die Prognose der Mammakarzinome mit apokriner Gensignatur wird kontrovers in der Literatur diskutiert, je nach Literaturquelle ist die Prognose der apokrinen Signatur ähn-

lich ungünstig oder schlechter wie bei TN-Signatur.<sup>7</sup> Interessanterweise variiert die Prognose der apokrinen Mammakarzinome abhängig davon, wie die apokrine Differenzierung definiert wird.<sup>1-7</sup> Apokrine Histologie hat eine schlechtere tumorfreie Überlebenszeit als TN oder gemischte Karzinome<sup>1,2</sup>, hingegen zeigt die Expression von AR einen Überlebensvorteil gegenüber den AR-negativen Mammakarzinomen<sup>3,4</sup>. Es ist heute davon auszugehen, dass apokrine Mammakarzinome keine eigenständige Entität der Mammakarzinome darstellen, sondern eher als morphologisches Epiphänomen anzusehen sind, dennoch mit AR-Expression eine bessere Prognose zeigen.<sup>1,2,6</sup> AR-positive Mammakarzinome werden in klinischen prospektiven Studien in Bezug auf Anti-AR-Therapie gegenwärtig geprüft.

### Subtypisierung des „basal-like“ Mammakarzinoms

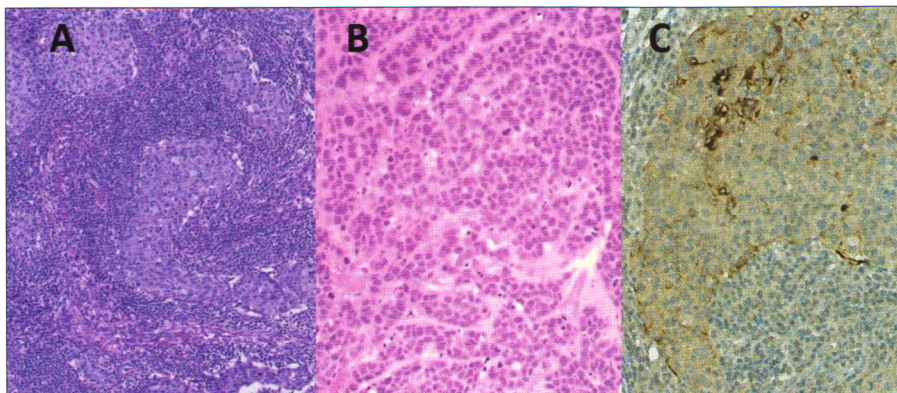
Das sog. „basal-like“ Mammakarzinom (Beispiele siehe **Abb. 2**) wurde ursprünglich als TN-Mammakarzinom mit immunhistochemischer Expression von basalen Zytokeratinen definiert<sup>8-10</sup>. Es handelt sich bei diesem Tumortyp meist um G3-NST-Mammakarzinome, welche ER/PR/HER2-negativ sind und zudem Zytokeratin 5 und/oder EGFR und Vimentin exprimieren.<sup>8-10</sup> Heute entsprechen diese Tumoren eher einer morphologisch heterogenen Mammakarzinomgruppe, welche u. a. das metaplastische Karzinom, das myoepitheliale Karzinom, das adenoid-zystische

Karzinom, das „medullary-like“ Karzinom als Beispiele umfassen.<sup>8,11-13</sup>

Das „basal-like“ Mammakarzinom wird heute als eine heterogene Gruppe von Mammakarzinomen mit unterschiedlicher Morphologie und Prognose angesehen.<sup>8,11-13</sup> Das Beispiel der TN-adenoid-zystischen Mammakarzinome stellt eine gute Prognose innerhalb dieser Gruppe dar.<sup>1,2</sup>

Das Mammakarzinom mit medullären Eigenschaften ist ebenfalls eine heterogene Gruppe der Karzinome, welche gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation ein Spektrum der Mammakarzinome mit unterschiedlich ausgeprägten medullären Eigenschaften umfasst.<sup>1,2</sup> Das „medullary-like“ Mammakarzinom ist meist ein TN-Mammakarzinom mit „basal-like“ Differenzierung, welche ein Spektrum mit Lymphozyten und scharfer histologischer Abgrenzung darstellt.<sup>1,2</sup>

Die makroskopische und bildgebende Verteilung der Mammakarzinome zeigt, dass etwa ein Drittel der Mammakarzinome unifokal, ein Drittel multifokal und ein Drittel diffus vom Verteilungsmuster her sind.<sup>14,15</sup> Interessanterweise hat diese makroskopische und bildgebende Einteilung einen direkten Einfluss auf die Prognose, vor allem bei triplenegativen und Luminal-A-Mammakarzinomen.<sup>15</sup> In diesen Tumorguppen verlaufen die multifokalen und/oder diffusen Tumortypen prognostisch ungünstiger. Zusammenfassend kann folgendes gesagt werden: Das TN- und das „basal-like“ Mammakarzinom stellen sowohl morphologisch als prognostisch eine heterogene Gruppe von Mammakarzinomen dar. ■



**Abb. 2:** Fallbeispiele für „basal-like“ Mammakarzinome: **A)** „Medullary-like“ Mammakarzinom; **B)** triplenegatives G3-Mammakarzinom; **C)** Zytokeratin-5-positives „basal-like“ Mammakarzinom

<sup>1</sup> WHO classification of breast tumors, 2012

<sup>2</sup> Dabbs Breast Pathology, 2012

<sup>3</sup> Safarpour et al., Am J Cancer Research 2014; 4 (4): 353–368

<sup>4</sup> Niemeier et al., Modern Pathology 2010; 23: 205–212

<sup>5</sup> Weigert et al., Molecular Oncology 2010; 4: 192–208

<sup>6</sup> Turner et al., Clin Cancer Res 2013; 19: 6380–6388

<sup>7</sup> Farmer et al., Oncogene 2005; 24: 4660–71

<sup>8</sup> Weigelt et al., J Pathol 2008; 2016: 141–150

<sup>9</sup> Kreike et al., Breast Cancer Research 2007

<sup>10</sup> Sotirou et al., J Natl Cancer Inst 2006; 98 (4): 262–272

<sup>11</sup> Rakha et al., Journal of Pathology 2006; 208 (4): 495–506

<sup>12</sup> Orlando et al., Annals of Oncology 2005; 16 (7): 1094–934

<sup>13</sup> Reis-Filho et al., Histopathology 2006; 49 (1): 10–21

<sup>14</sup> Tot T., Cancer 2007; 110 (11): 2551–60

<sup>15</sup> Pekar G. et al., Cancer 2013; 119 (6): 1132–9